
	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ	
	MANUAL	
ATENDIMENTO A TALASSEMIAS		MA TAL Rev. 02 Página 1 de 7

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO AO PACIENTE COM TALASSEMIA MAJOR

1. DEFINIÇÃO

Grupo de distúrbios hereditários (cerca de 200 mutações já identificadas) que impedem o organismo de produzir hemoglobinas normais. A principal hemoglobina do adulto sadio é a Hb A1 (alfa2/beta2). As Talassemias são classificadas de acordo com a cadeia de globina deficiente (alfa ou beta talassemia).

2. GENÉTICA

- Exemplo de doença transmitida de pais para filho pelo padrão de herança autossômica recessiva.
- Indivíduos que herdaram um gene defeituoso de um dos pais terão Talassemia menor.
- Indivíduos que herdaram genes defeituosos de ambos os pais terão Talassemia major. Pacientes homocigóticos com mutações não graves ou com duplas heterocigotes podem ter quadros de Talassemia intermediária.



3. DIAGNÓSTICO DE TALASSEMIA MAJOR

- O recém-nascido não mostra sinais de doença e mesmo os exames de laboratório de rotina como hemograma são normais, uma vez que a principal hemoglobina no nascimento e nos primeiros meses é a hemoglobina fetal (alfa2/gama2);
- Após os 6 meses e antes dos 2 anos, a criança começa a apresentar anemia, visto que a hemoglobina fetal deveria ser substituída por hemoglobina A1 (alfa2/beta2), porém isso não ocorre visto que a produção de beta globina é baixíssima ou inexistente;
- Hemograma mostra hemoglobina muito baixa – em média 6,8g/dl – VCM baixo, HCM baixo.
- Análise morfológica mostra hemácias com hipocromia e microcitose, além de grande anisopoiquilocitose;
- Eletroforese de hemoglobina mostra hemoglobina fetal entre 20 e 90% e hemoglobina A2 (alfa2/delta2) até 3%;
- Métodos moleculares através de análises de DNA detectam mutações genéticas podendo confirmar o diagnóstico já ao nascimento.

Dependendo da cadeia afetada teremos as seguintes síndromes:

- α Talassemias: - Hidrops fetalis
- Doença da Hemoglobina H
- β Talassemias: - major
- intermediária

*“Este documento tem validade somente no Sistema Documentador.
A cópia impressa é considerada não controlada.”*

 HEMEPAR	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ	
	MANUAL	
ATENDIMENTO A TALASSEMIAS		MA TAL Rev. 02 Página 2 de 7

- HbE/ β

4. QUADRO CLÍNICO

Quadro clínico variável – sintomas de anemia, hemólise e eritropoese ineficaz.

- **Anemia:** palidez, fadiga e taquicardia.
- **Expansão da medula óssea:** deformidades do crânio, protusões dentárias, deformidades nas costelas e vértebras, afinamento do córtex ósseo, osteoporose e fraturas.
- **Aumento do baço:** hiperesplenismo agravando anemia.
- **Aumento da absorção de ferro pelo trato gastrointestinal:** sobrecarga de ferro.
- **Aumento da incidência de colelitíase:** secundária à hemólise crônica.
- **Aumento da incidência de gota:** altas taxas de ácido úrico secundárias ao alto turnover celular.

5. TRATAMENTO E TERAPIA TRANSFUSIONAL

A terapia se baseia em transfusões regulares de hemácias e quelação de ferro, além de tratamento de complicações associadas. As transfusões regulares melhoram os sintomas da anemia e evitam o baixo crescimento, deformidades e fraturas ósseas, aumento do baço e do fígado e melhoram a qualidade de vida dos pacientes, que conseqüentemente, têm menos restrições às atividades diárias.

Também se faz uso de ácido fólico 2mg/dia em vista do alto turnover celular.

5.1 Quando iniciar transfusões regulares:

- Diagnóstico confirmado;
- Hemoglobina abaixo de 7 g/dl em 2 ocasiões sucessivas em intervalos acima de 2 semanas;
- Hemoglobina acima de 7 g/dl mas com alterações faciais, atraso no crescimento, fraturas ou deformidades ósseas por hematopoiese extramedular e hepatoesplenomagalia.



5.2 O que transfundir:

Concentrado de hemácias testado contra DTTS, fenotipadas, leucodepletadas e eventualmente lavadas. Dá-se preferência às bolsas com menos de 10 dias de armazenamento.

5.3 Quanto transfundir?

- 10 a 15 ml/Kg de CH a 75%
- 3,5 ml/Kg de CH 60% eleva 1 g/dl de hemoglobina no paciente
- 180 ml/Kg/ano de CH a 100%

***“Este documento tem validade somente no Sistema Documentador.
A cópia impressa é considerada não controlada.”***

 HEMEPAR	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ	
	MANUAL	
ATENDIMENTO A TALASSEMIAS		MA TAL Rev. 02 Página 3 de 7

Calcular para dar um incremento da hemoglobina para 13 ou 14 g/dl, no máximo até 15g/dl para não causar hiperviscosidade.

5.4 Meta:

Manter níveis de hemoglobina pré-transfusional entre 9 – 10,5 g/dl.

Com isto teremos:

- mínima expansão da medula óssea
- crescimento normal e atividades físicas preservadas
- impede ou retarda o crescimento do baço
- diminui a viscosidade do sangue e as complicações tromboembólicas
- menor absorção de ferro pelo trato gastrointestinal

5.5 Avaliação da eficácia transfusional

Velocidade de queda da hemoglobina = 1 g/dl/semana em esplenectomizados e 1,5 g/dl/semana em não esplenectomizados.

5.6 Fatores que aceleram a queda da hemoglobina:

- aloimunização (anticorpos contra hemácias transfundidas)
- aumento do baço e/ou do fígado
- CH de qualidade inferior
- sangramentos
- medicamentos que causam hemólise (ribavirina)
- infecções

6. SOBRECARGA DE FERRO

6.1 Surge em consequência do aumento da absorção do ferro alimentar e das transfusões de repetição.

- Aumento na absorção GI – de 0,0015 g/ano para 2 a 5 g/ano – quanto maior a anemia, maior a absorção;
- Transfusões – um CH de 250 ml contém de 200 a 240 mg de ferro – se receber 30 unidades por ano terá um excesso de 6 g de ferro/ ano (200 X 30 = 6000 mg = 6 g).
- Organismo não remove o excesso de ferro deposita-se em órgãos danos orgânicos complicações óbito.



6.2 Danos orgânicos:

Fígado: fibrose e cirrose após 10 anos se não houver quelação;

Coração: maior causa de morte em talassêmicos - insuficiência cardíaca após 15 anos de transfusões sem quelação;

Glândulas: atraso na maturação sexual em 50% dos pacientes, diabetes melitus em 15%, hipotireoidismo em 10% e hipoparatiroidismo.

*“Este documento tem validade somente no Sistema Documentador.
A cópia impressa é considerada não controlada.”*

 HEMEPAR	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ	
	MANUAL	
ATENDIMENTO A TALASSEMIAS		MA TAL Rev. 02 Página 4 de 7

6.3 Quelação:

Como o organismo não dispõe de mecanismos de eliminação do ferro é necessário o uso de medicamentos que façam isto – são os chamados quelantes.

6.4 Quando começar a quelação?

Após 10 a 20 transfusões ou quando a ferritina estiver acima de 1000 ng/ml.

Alguns trabalhos estimulam a quelação precoce, já com ferritina de 500 ng/ml, porém há de se ter em conta que a toxicidade dos quelantes é inversamente proporcional à quantidade de ferro depositado.

6.4.1 Desferrioxamina (DFO) - Desferal

- Por ser uma grande molécula, não absorvida por via oral.
- Deve ser usado SC (melhor escolha, porém baixa adesão) ou EV.
- É rapidamente metabolizada (meia vida de 5 a 10 minutos) - portanto deve ser administrada lentamente para manter um nível constante no sangue.
- Preferencialmente administrado em bomba de infusão para regular para administração em baixa velocidade.
- Usar SC em 8 a 12 horas, no mínimo 6 vezes por semana.
- A dose em crianças é de 20-40 mg/Kg.
- A dose em adultos é de 30-50 mg/Kg.

6.4.1.1 Como preparar o DFO

Preparar uma solução a 10% no máximo – para 500 mg diluir em 5ml de água destilada. Aspirar o conteúdo em uma seringa e adapta-la na bomba infusora.

6.4.1.2 Como administrar subcutâneo

Conectar um scalp 27 na seringa e introduzir a agulha sob a pele num ângulo de 60 a 90 graus. Usar áreas laterais do abdômen, dos braços e das coxas. Aplicar na forma de rodízio para amenizar irritações locais.

6.4.1.3 Uso endovenoso



Pode ser aplicado durante a transfusão aproveitando o mesmo acesso venoso, diluído em solução salina. É apenas uma intensificação para melhorar a quelação regular subcutânea feita em casa. Não deve ser considerado um substituto da quelação diária.

6.4.2 Deferriprone (DFP) - Ferriprox

6.4.2.1 Também conhecido como L1.

- Três moléculas de L1 ligam-se com um átomo de ferro e forma um complexo eliminado pela urina.

*“Este documento tem validade somente no Sistema Documentador.
A cópia impressa é considerada não controlada.”*

 HEMEPAR	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ	
	MANUAL	
ATENDIMENTO A TALASSEMIAS		MA TAL Rev. 02 Página 5 de 7

- Foi o primeiro quelante oral aprovado.
É rapidamente absorvido pelo estômago e possui vida média bem mais longa que o DFO - após 5-6 horas, 90% da droga livre permanece no sangue.
- A dose é de 75-100 mg/Kg dividida em 3 tomadas.
- Indicado para pacientes com baixa adesão ao DFO ou que não venham obtendo redução da sobrecarga com a DFO.
- Devido risco de granulocitopenia o paciente deve fazer hemogramas a cada 7-10 dias.



6.4.2.2 Uso combinado

- O uso combinado de DFO com DFP elimina mais ferro do que isoladamente.
- Por serem moléculas de tamanhos diferentes e ações diferentes parece ser o DFP mais eficaz em remover o ferro do coração enquanto a DFO elimina mais o ferro hepático.
- Devem ser administrados simultaneamente para obter-se um efeito aditivo.

6.4.3 Deferasirox (DFX) – Exjade®

- Droga em comprimidos dispersíveis, tomado 1 vez ao dia com o estômago vazio.
- Quelante tridentado com meia-vida entre 8 e 16 horas.
- Tomar com água ou sucos de laranja ou maçã – após a tomada esperar meia-hora para alimentar-se.
- Tem excreção hepatobiliar para as fezes.
- Estudos desenvolvidos em crianças a partir de 2 anos em talassêmicos major e anemia falciforme, também em mielodisplasias e outras anemias raras.
- Dose usual de 20 a 40 mg/kg/dia. Em Talassêmicos major, devido sua maior demanda transfusional a grande maioria exige dose de 30 a 40 mg/kg para obter balanço negativo.
- Sua eficácia no ferro cardíaco ainda está sob análise. Estudos demonstram haver um aumento de T2* (redução de ferro miocárdico), mas não tem melhorado a Fração de Ejeção. Portanto, para pacientes com cardiopatia instalada não deve ser usado como primeira escolha.
- Boa adesão. Efeitos adversos gastrointestinais e rash cutâneo algumas vezes podem ser graves ao ponto de necessitar suspensão. Deve ser feito dosagem mensal de creatinina devido a um potencial efeito nefrotóxico em raros pacientes.
- Em casos selecionados pode ser feito combinações de DFX com DFO e DFX com DFP. Os poucos estudos que avaliaram estas combinações mostram uma maior excreção de ferro sem afetar a segurança.
- Usar em pacientes onde a terapia isolada não tem obtido balanço negativo de ferro.

***“Este documento tem validade somente no Sistema Documentador.
A cópia impressa é considerada não controlada.”***

 HEMEPAR	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ	
	MANUAL	
ATENDIMENTO A TALASSEMIAS		MA TAL Rev. 02 Página 6 de 7

7. AVALIANDO A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO

7.1 Ferritina

- Estimativa da quantidade de ferro depositada no fígado e outros tecidos do corpo.
- O fígado acumula 70% do ferro. Quando está saturado, uma quantidade crescente de ferritina escapa para o sangue, sendo então usada para ter um parâmetro da quantidade de ferro acumulado.
- Os níveis normais de ferritina ficam em torno de 250-400 ng/ml.
- É confiável para avaliar o ferro hepático, mas não é acurada para o ferro em outros órgãos.
- Infecções, inflamações e doença hepática podem causar elevação desses valores.

7.2 Concentração de ferro hepático por biópsia

- Estando abaixo de 7 mg/g de peso seco de fígado haverá pouco risco de doença hepática ou cardíaca;
- Acima de 15 mg/g de peso seco de fígado está associado a um alto risco de doença cardíaca e morte;
- Dá informações sobre a distribuição do ferro hepático como hepatócitos e células de Kupfer, sobre graus de fibrose e cirrose.



7.3 Ressonância Magnética

- Método T2*
- Avalia quantitativamente o ferro depositado no fígado (LIC – liver iron concentration) e no coração.
- Disponível a partir dos 8 anos de idade quando então a criança colabora com os exames e também quando já é mais provável que possa ter sobrecarga de ferro cardíaco.
- RNM Cardíaca:
Normal: T2* acima de 20 ms
Sobrecarga leve: T2* entre 10 e 20 ms
Sobrecarga grave: T2* abaixo de 10 ms
- RNM hepática:
Normal: LIC abaixo de 3mg/g
Aceitável: LIC 3-7 mg/g
Moderado: LIC entre 7-15 mg/g
Alto: LIC acima de 15 mg/g

7.4 Meta:

Manter ferritina entre abaixo de 1000ng/ml. Valores entre 1000 e 2000 ng/ml são aceitáveis.;

***“Este documento tem validade somente no Sistema Documentador.
A cópia impressa é considerada não controlada.”***

 HEMEPAR	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ	
	MANUAL	
ATENDIMENTO A TALASSEMIAS		MA TAL Rev. 02 Página 7 de 7

Em casos de hepatite C concomitante e em casos selecionados onde deseja-se tentar reverter alguma endocrinopatia pode-se deixar em valores ao redor de 500 ng/ml, porém se exige maior atenção quanto aos efeitos adversos; Alvo de LIC (liver iron concentration) menor que 7 mg Fe/g peso seco T2* cardíaco acima de 20ms

7.5 Controles laboratoriais e especialidades:

- Quando iniciar quelante, monitorar função renal e hepática mensalmente por 3 meses. Alterações acima de 30% do valor basal de creatinina, após início dos quelantes, merecem atenção e revisão de doses ou até suspensão da medicação.
- Quando iniciar deferiprona, monitorar hemograma semanalmente pelo risco de agranulocitose.
- Pesquisa de DTTS semestralmente
- Ferritina, TGO, TGP, glicose, creatinina e parcial de urina, ácido úrico – a cada 4 meses
- Avaliação cardiológica (eletrocardiograma, ecocardiograma) e endocrinológica (glicose, TSH, densitometria óssea, dosagens de cálcio, zinco, vitamina D e rastreio de hipogonadismo) anuais.
- Audiometria e exame oftalmológico bianuais.
- Ressonância magnética hepática anual, preferencialmente antes de iniciar quelação, e anualmente para controle de quelação.
- Ressonância magnética cardíaca, principalmente, se RNM hepática mostrar LIC acima de 7 mg Fe/g peso seco. Em caso de hemossiderose cardíaca, controle anual.

8. HISTÓRICO DE REVISÕES

Versão	Data	Página	Natureza da mudança
00	Abr/15	1 a 8	Criação do documento
01	Ago/20	1 a 7	Atualização dos procedimentos
02	Dez/20	1 a 7	Alteração para documento digital

Elaborado por	Verificado por	Aprovado por	Aprovado por
Janine A. Reinaldin Assinado eletronicamente	Claudia S. Lorenzato Assinado eletronicamente	Sérvio Túlio Stinghen Assinado eletronicamente	Claudia S. Lorenzato Assinado eletronicamente

**“Este documento tem validade somente no Sistema Documentador.
A cópia impressa é considerada não controlada.”**